

- and skin tests. Evaluation of changes in skin sensitivity by means of skin tests. *Allergy* 1993; 14 (48): 71-75.
16. JONES PW, QUIRK FH, BAVEYSTOCK CM. Why quality of life measures should be used in the treatment of patients with respiratory illness. *Monaldi Archives for Chest Disease* 1994; 49: 79-82.
 17. DONNER CF et al. Methods of assessment of quality of life. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 42, 43-45.
 18. FERREIRA J. Qualidade de Vida em Doentes com Asma. *Arquivos de Medicina* 1998; 12 (6): 371-373.

Antibióticos em doentes neutropénicos*

RUI SARMENTO E CASTRO**

RESUMO

A avaliação clínica e diagnóstica de doentes neutropénicos com febre é, frequentemente, complexa. As infeções nestes doentes podem ser particularmente graves, exigindo o início rápido de terapêutica antibiótica de largo espectro por via endovenosa. O regime terapêutico mais usado é o constituído pela associação de aminoglicosídeos com cefalosporinas ou penicilinas com actividade anti-pseudomonas, embora em casos menos graves possa usar-se apenas um antibiótico (em geral ceftazidima ou imipenem/cilastatina). A associação de vancomicina ao esquema inicial, não aconselhada por rotina, pode ter indicação sobretudo quando se presume infecção grave por gram positivos. A duração da terapêutica deve ser determinada em função da evolução clínica e da contagem de neutrófilos.

ABSTRACT

Clinical and diagnostic evaluation of neutropenic patients with fever is frequently difficult. Infection in these patients may be serious and rapidly fatal demand-

ing urgent use of broad-spectrum bactericidal antibiotics by intravenous route. The most commonly used scheme is the association of an aminoglycoside with a third-generation cephalosporin or an antipseudomonal penicillin, although in low-risk patients monotherapy can be used (ceftazidime or imipenem/cilastatin). The routine use of vancomycin as part of the initial therapy is not recommended, unless serious gram positive infection is presumed. The most important determinants of the duration of therapy are the patient's clinical condition and neutrophil count.

INTRODUÇÃO

De forma genérica pode definir-se como "hospedeiro imunocomprometido" aquele em que se regista uma alteração da capacidade fagocítica ou da imunidade celular ou humoral que aumenta o risco de aparecimento de uma complicação infecciosa ou de uma doença oportunista como uma doença linfoproliferativa ou neoplásica. A alteração da integridade da pele e das mucosas, permitindo o desenvolvimento de infecção local ou sistémica, pode também constituir causa de compromisso do hospedeiro (1).

* Tema apresentado na Mesa-redonda "Antibióticos e Infecção Respiratória" XV Congresso de Pneumologia, Ofir, 09/11/99

** Assistente Graduado de Infeciologia do Hospital de Joaquim Urbano. Porto

No estudo do doente imunocomprometido têm de ser consideradas várias questões.

A abordagem diagnóstica e terapêutica dos doentes imunocomprometidos deve começar com a apreciação dos factores predisponentes, porque cada um está associado com um conjunto de patógenos que, em geral, não se sobrepõem. Os agentes infecciosos mais frequentemente encontrados em doentes neutropénicos são diferentes dos isolados em hospedeiros com défice da imunidade celular ou disfunção humoral.

A febre é a principal e por vezes a única manifestação de uma infecção grave nestes doentes (2) e não há um tipo de curva febril que permita distinguir causas infecciosas de não infecciosas. Nos doentes com infecção grave a temperatura está geralmente elevada, embora, raramente, no doente com imunossupressão grave possa não se registar febre. Tratamentos com corticoesteroides e outros anti-inflamatórios podem também alterar os registos da temperatura. A presença de febre nem sempre está relacionada com um processo infeccioso – alguns fármacos, doenças neoplásicas, inflamação e vasculites podem ser causa de elevação da temperatura, reforçando a necessidade de avaliação das possíveis causas da febre antes de se iniciar a prescrição de exames complementares ou de antibioterapia.

Outros aspectos que devem ser tidos em conta na avaliação são a utilização prévia de antibioterapia, a área de proveniência do doente e, na suspeita de infecção nosocomial, o conhecimento das características da flora do Hospital e do Serviço onde o doente esteve internado.

FEBRE EM DOENTES NEUTROPÉNICOS

A neutropenia pode manifestar-se na sequência de vários processos patológicos mas é mais comum e geralmente mais grave em doentes com leucemia ou linfoma submetidos a quimioterapia em que são frequentes alterações das mucosas e da pele, facilitando a colonização e a disseminação bacteriana.

A avaliação do doente neutropénico com febre deve ter em conta vários factores.

Em primeiro lugar é preciso estabelecer a causa da neutropenia. Se ela se associa, por exemplo, a anemia aplásica, a neutropenia congénita ou surge no decurso de infecção bacteriana ou vírica, sem lesar a integridade das barreiras anatómicas, o risco é menor (3). A neutropenia do doente oncológico submetido a quimioterapia, frequentemente associada com lesão das mucosas e da pele, aumenta o risco de infecção e agrava o prognóstico.

É preciso também ter presente que a diminuição da contagem de neutrófilos se associa com diminuição da resposta inflamatória, o que, atenuando a sintomatologia, torna a avaliação mais difícil.

Um aspecto importante na observação do doente, que tem implicações na abordagem terapêutica e na definição do prognóstico, é a contagem de neutrófilos. A incidência e a severidade das infecções nestes doentes é indirectamente proporcional ao número de neutrófilos. Consideram-se, portanto, de alto risco os casos em que se verifica neutropenia grave. Os doentes com contagens de neutrófilos inferiores a $1000/\text{mm}^3$ são mais susceptíveis de desenvolver infecções, mas à medida que a neutropenia se agrava é maior o risco de infecção grave. Entre 48 e 60% dos neutropénicos com febre têm infecção estabelecida ou oculta e cerca de 16 a 20% dos doentes com contagens de neutrófilos inferiores a $100/\text{mm}^3$ têm bacteremia (4-6).

A taxa de declínio dos neutrófilos e a duração da neutropenia são também importantes na avaliação. Uma descida rápida do número de neutrófilos e uma neutropenia que se prolonga por mais de 10 dias envolvem maiores riscos (4,7).

Nos doentes com leucemia e linfoma, sujeitos a quimioterapia, os locais mais frequentemente atingidos por infecções são o tracto digestivo (25%), o aparelho respiratório (25%), a pele, os tecidos moles e os locais de implantação de catéteres (15%), a região perineal (10%), e o aparelho urinário (5-10%) (8). Deve sublinhar-se que cerca de 50% das infecções em doentes neutropénicos são nosocomiais (9).

Os agentes infecciosos isolados mais frequente-

mente são cocos gram-positivo (*Staphylococcus epidermidis* coagulase negativo, *Streptococcus viridans* e *S. aureus*) cuja frequência relativa tem vindo a crescer, sobretudo em países desenvolvidos, devido ao uso profilático de antibioterapia, nomeadamente com quinolonas, e bacilos aeróbios gram-negativo 1 (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*) (10). Estes agentes representam mais de 85% das infecções bacterianas dos doentes neutropénicos (11). Infecções por anaeróbios são pouco frequentes.

Infecções fúngicas secundárias são comuns em doentes que receberam antibioterapia de largo espectro geralmente prolongada, mas, ocasionalmente, os fungos podem causar infecções primárias. Os organismos mais frequentes são os *Aspergillus flavus* ou *fumigatus* e a *Candida albicans* ou *tropicalis*.

DEFINIÇÕES

A *Infectious Diseases Society of America*, tendo em conta a variação de critérios entre diferentes Centros adoptou, em 1997, as seguintes definições (10):

Febre

Uma avaliação da temperatura oral superior a 38,3°C ou temperatura superior a 38°C durante mais de uma hora;

Neutropenia

Contagem de neutrófilos inferior a 500/mm³ ou inferior a 1000/mm³ com baixa previsível para valor igual ou inferior a 500/mm³. São considerados como de maior risco os doentes com número de neutrófilos inferior a 100/mm³ e os que apresentam rápido agravamento da neutropenia ou esta se prolonga por mais de 10 dias.

AVALIAÇÃO

Tendo em conta que nestes doentes a sintomatologia é, muitas vezes, escassa, a colheita de dados da história clínica do doente deve ser cuidadosa e o exame objectivo exaustivo tendo em conta, nomeadamente, os locais que mais frequentemente são alvo de infecção, não esquecendo a observação, entre outros, de locais de punção medular e dos acessos venosos.

Antes da administração de antibióticos devem realizar-se as colheitas de produtos para cultura. As hemoculturas para bactérias e fungos são imprescindíveis e se o doente tem colocado um catéter central deve fazer-se cultura do sangue do catéter (de preferência de cada lúmen). Culturas de outros produtos como urina, fezes, líquido cefalorraquidiano, orofaringe... devem ser realizadas em função da sintomatologia. Exsudados de catéteres ou de outros locais devem ser colhidos para estudo microbiológico (12). Lesões da pele, eventualmente infectadas, devem ser aspiradas ou biopsiadas para estudo cultural e/ou citológico (13).

A radiografia do tórax é mandatória, mesmo quando não há sintomatologia sugestiva. Perante a suspeita de infecção respiratória deve proceder-se ao estudo dos produtos de origem pulmonar.

No início, e pelo menos a cada três dias enquanto durar a febre, devem realizar-se hemograma completo, avaliação das transaminases, do ionograma, da glicose, da ureia e da creatinina.

Outras técnicas imagiológicas podem ser úteis na avaliação destes doentes e a sua prescrição deve ter em conta os dados clínicos do doente.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA

Os doentes neutropénicos correm sérios riscos de desenvolver infecções graves algumas das quais podem ser rapidamente fatais. Por isso, todos os doentes febris com contagens de neutrófilos inferiores a 1000/mm³ devem receber terapêutica antibiótica, logo após a observação inicial e a colheita de produtos

para estudo laboratorial. Pelo mesmo motivo os doentes com neutropenia grave ($PMN < 500/mm^3$) mesmo quando apiréticos, mas com sinais ou sintomas de infecção, devem ser submetidos a antibioterapia (10).

Constituem questões importantes no tratamento destes doentes o rápido diagnóstico clínico e laboratorial da infecção, o conhecimento dos agentes mais comuns e das suas características, nomeadamente da flora do Hospital e do Serviço, e seus padrões de sensibilidade aos quimioterápicos e o uso apropriado e atempado de antibioterapia empírica ou específica.

Devem iniciar-se antibióticos de largo espectro antibacteriano, por via endovenosa e em doses elevadas. A este respeito há que ter em conta que o uso prolongado destes antibióticos pode ocasionar o aparecimento de infecções fúngicas sistémicas, sobretudo por *Candida* e *Aspergillus*, bem como alterações da coagulação decorrentes da modificação da flora intestinal, que podem aconselhar o uso de vitamina K (14,15). Há ainda que considerar que, se há agentes que dão infecções indolentes (*Staphylococcus* coagulase-negativo, *Corynebacterium jeikeium*), outros obrigam à instituição imediata de antibioterapia porque, em geral, ocasionam infecções rapidamente progressivas (*Staphylococcus aureus*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*, enterobactérias) (16).

As bactérias que mais frequentemente causam infecções em catéteres são os *Staphylococcus aureus* e os *Staphylococcus* coagulase-negativo (17,18). Geralmente é possível tratar estas infecções sem remoção do catéter. Contudo, se a resposta ao antibiótico é lenta, se há sinais de embolização, de hipotensão, ou de infecção na zona envolvente do catéter é aconselhável a sua retirada. As infecções por micobactérias atípicas (19), e bacteremias por *P. aeruginosa*, por *Bacillus*, por *C. jeikeium* e fungemias, respondem mal à antibioterapia pelo que, nestes casos, se deve proceder à retirada do catéter (20).

Tendo em conta o amplo armamentário terapêutico disponível, vários antibióticos isolados ou em associação podem ser eficazes na erradicação de infecções nestes doentes. Salientando este facto, a *Infectious*

Diseases Society of America estabeleceu, em reunião de consenso, algumas orientações de terapêutica empírica (10) consubstanciadas em regimes iniciais de monoterapia, de terapêutica dupla ou de tratamento com vancomicina (quando considerada como necessária) associada a um ou dois fármacos (Fig.1).

REGIME DE MONOTERAPIA

Em doentes neutropénicos com febre e infecção não complicada a utilização de ceftazidima ou imipenem/cilastatina tem mostrado eficácia idêntica à de várias associações pelo que este é considerado o regime padrão (21,22,23,24-26). Estes antibióticos, com boa actividade para gram negativos, podem não ser eficazes contra *Staphylococcus* coagulase negativo e *S. aureus* meticilino-resistentes, enterococos resistentes à vancomicina e *S. pneumoniae* resistentes à penicilina, pelo que devem ser activamente pesquisados os sinais de ausência de resposta. Outros antibióticos que têm sido utilizados isoladamente com sucesso, são a ciprofloxacina (eficaz para gram negativos, mas menos activa contra gram positivos) (27, 28), o cefepime (29,30) e o meropenem (31,32). Trabalhos recentes demonstraram que, neste grupo de doentes de baixo risco, a associação de ciprofloxacina e amoxicilina/ácido clavulânico por via oral era tão eficaz como o uso de ceftazidima endovenosa (33,34), embora este tipo de tratamento seja ainda controverso.

TERAPÊUTICA DUPLA

Os regimes mais usados são os que associam um aminoglicosídeo com um beta-lactâmico com actividade anti-pseudomonas (ceftazidima, piperacilina, ticarcilina, azlocilina, mezlocilina). Esta associação tem efeitos sinérgicos para alguns gram negativos (35) e positivos, é activa contra anaeróbios, e a emergência de resistências é mínima (36), embora possa não ser eficaz contra algumas bactérias gram positivas. Este regime é mandatório sempre que se verifiquem critérios

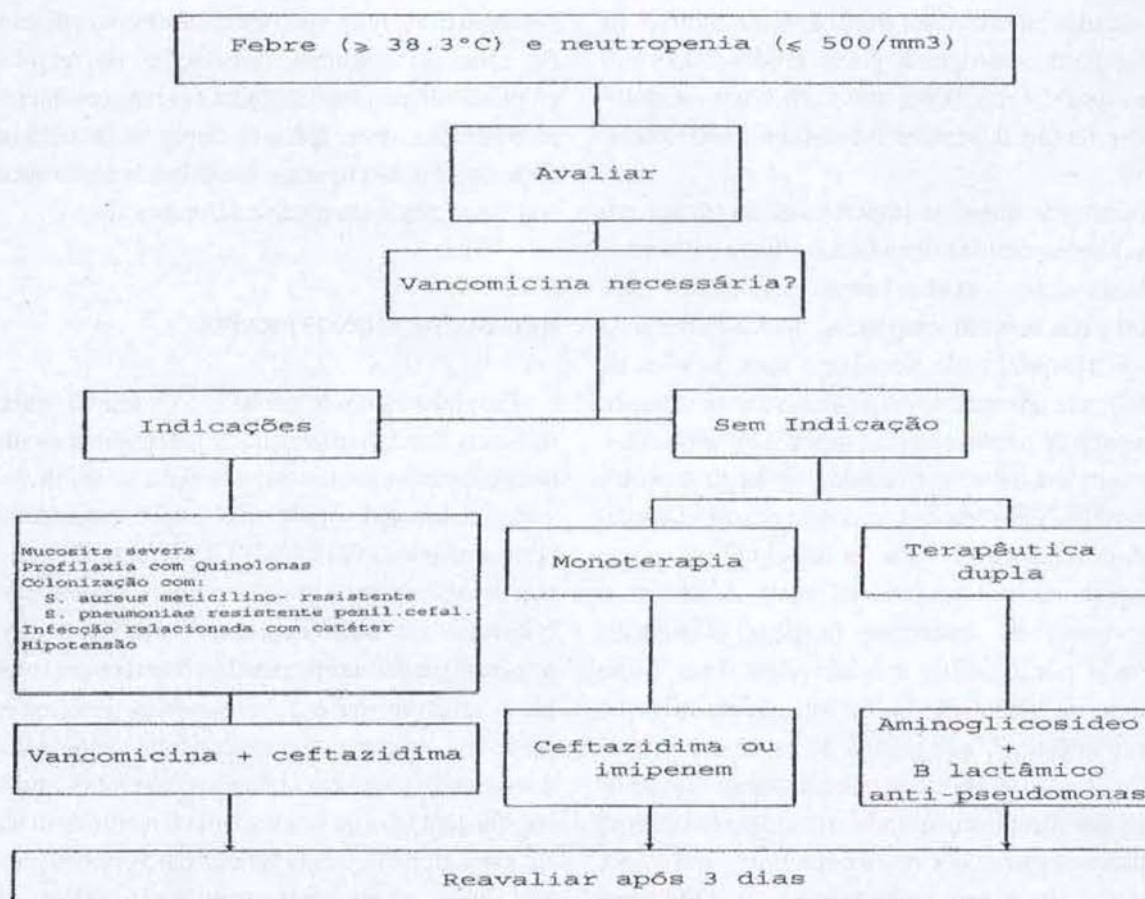


Fig. 1 – Tratamento inicial do doente neutropénico com febre
(adaptado de "1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever". Clin Infect Dis 1997; 25: 551-573)

de gravidade da infecção. Associações de dois beta-lactâmicos têm sido também usadas com sucesso.

VANCOMICINA ASSOCIADA A UM OU DOIS ANTIBIÓTICOS

A emergência crescente, em doentes neutropénicos, de infecções por gram positivos muitas vezes apenas sensíveis à vancomicina, tem conduzido ao debate sobre se este antibiótico deve ser incluído no regime inicial. Se, por um lado, o uso deste fármaco pode ser imprescindível para o tratamento de infecções rapidamente fatais, o seu uso intempestivo tem

contribuído para o registo crescente de bactérias resistentes, particularmente de enterococos. Estudos europeus e canadianos mostraram que a vancomicina não é necessária como agente de rotina para a terapêutica empírica inicial (23) e por isso nas instituições onde essas infecções são raras não deve ser usada por rotina.

Nos Hospitais onde são comuns infecções graves por gram positivos a vancomicina pode ser incorporada no regime inicial (vancomicina+monoterapia ou vancomicina+terapêutica dupla), mas deve ser interrompida ao fim de 3-4 dias se não se confirmou infecção por esses agentes (10). Este fármaco tem indicação para uso inicial se se verifica a existência de

infecção grave relacionada com o uso de catéter, se há lesão das mucosas (nos doentes com neoplasias o uso de citarabina aumenta o risco de infecções estreptocócicas resistentes à penicilina, particularmente por *S. viridans*), se foi realizada profilaxia de infecções com quinolonas, se se detecta colonização por pneumococos resistentes à penicilina ou às cefalosporinas ou por *S. aureus* metilicilino-resistentes, se foi isolado gram positivo em hemocultura, se se regista hipotensão ou há evidência de alterações cardiovasculares (10).

A associação de vancomicina com ceftazidima, a mais estudada, proporciona ampla cobertura antimicrobiana e é recomendada. Contudo, a combinação com beta-lactâmicos e aminoglicosídeos tem também sido utilizada.

AVALIAÇÃO DA TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA

A observação da evolução deve ser muito rigorosa dado que a situação clínica do doente pode agravar-se rapidamente. Em geral, ao 3º dia é possível avaliar os

efeitos da antibioterapia e tomar decisões em função da evolução.

Se o doente se encontra apirético e se registou isolamento de um agente deve adequar-se a terapêutica (se necessário) mantendo contudo antibioterapia de amplo espectro (37) por pelo menos sete dias ou até à erradicação do agente. A terapêutica pode ser interrompida ao 7º dia se se verificar melhoria clínica e recuperação da neutropenia (de preferência PMN > 500/mm³).

No doente que se encontra apirético ao 3º dia e não se registou isolamento de qualquer agente o regime quimioterápico deve ser mantido por pelo menos sete dias. Nos casos mais favoráveis a terapêutica poderá ser administrada por via oral a partir do 3º dia.

Em ambos os casos a persistência de sinais ou sintomas de infecção e a manutenção de neutropenia grave são indicação para o prolongamento do regime inicial (Fig.2).

O doente que permanece febril ao 3º dia deve ser reavaliado. Para além de um exame físico rigoroso, da colheita de novas séries de produtos para exame microbiológico e do estudo imagiológico sugerido

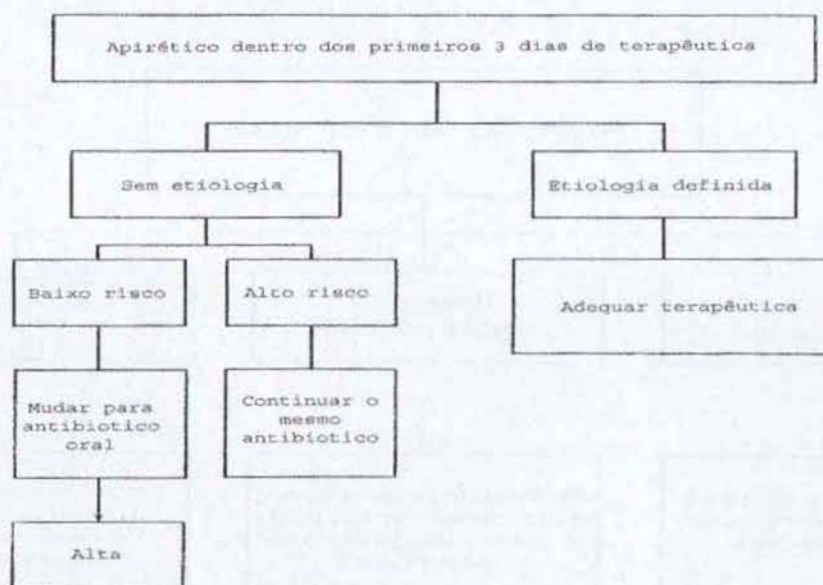


Fig. 2 – Tratamento dos doentes que ficam apiréticos nos primeiros 3 dias de terapêutica antibiótica (adaptado de "1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever". Clin Infect Dis 1997; 25: 551-573)

pela observação clínica é necessário investigar se estamos em presença de causas não bacterianas de infecção, de eventual resistência aos antibióticos, da emergência de outra infecção ou de infecção em local avascular (abscesso, catéter). Deve ainda considerar-se a possibilidade de infecção por agentes menos comuns e a eventual inadequação dos níveis plasmáticos dos antibióticos.

O doente que continua febril ao fim de quatro a sete dias várias atitudes podem ser ponderadas (10) (Fig.3):

- se a etiologia não está definida mas o doente está clinicamente estável pode manter-se a terapêutica inicial, sobretudo se se prevê resolução da neutropenia;
- se, pelo contrário, se regista agravamento da situação clínica, deve ponderar-se a adição de novo(s) antibiótico(s) ou a alteração da terapêutica, escolha que deve ser orientada em função do regime inicial e dos achados clínico-laboratoriais. Se a vancomicina não foi usada inicial-

mente este fármaco pode ser acrescentado, mas se pelo contrário este antibiótico foi administrado desde o início ele pode ser interrompido ao 3º-4º dia, se os resultados culturais não tiverem demonstrado a presença de gram positivos.

- uma terceira alternativa passa pela adição de terapêutica antifúngica. Apesar de alguma controvérsia, a maioria dos autores considera que o doente febril neutropénico que não respondeu durante uma semana a terapêutica antibiótica de largo espectro pode apresentar infecção fúngica pelo que deve receber anfotericina B.

DURAÇÃO DA TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA

A contagem de neutrófilos é o factor mais importante a ter em conta na determinação da duração da antibioterapia (10).

Se o doente está apirético ao 7º dia e a contagem

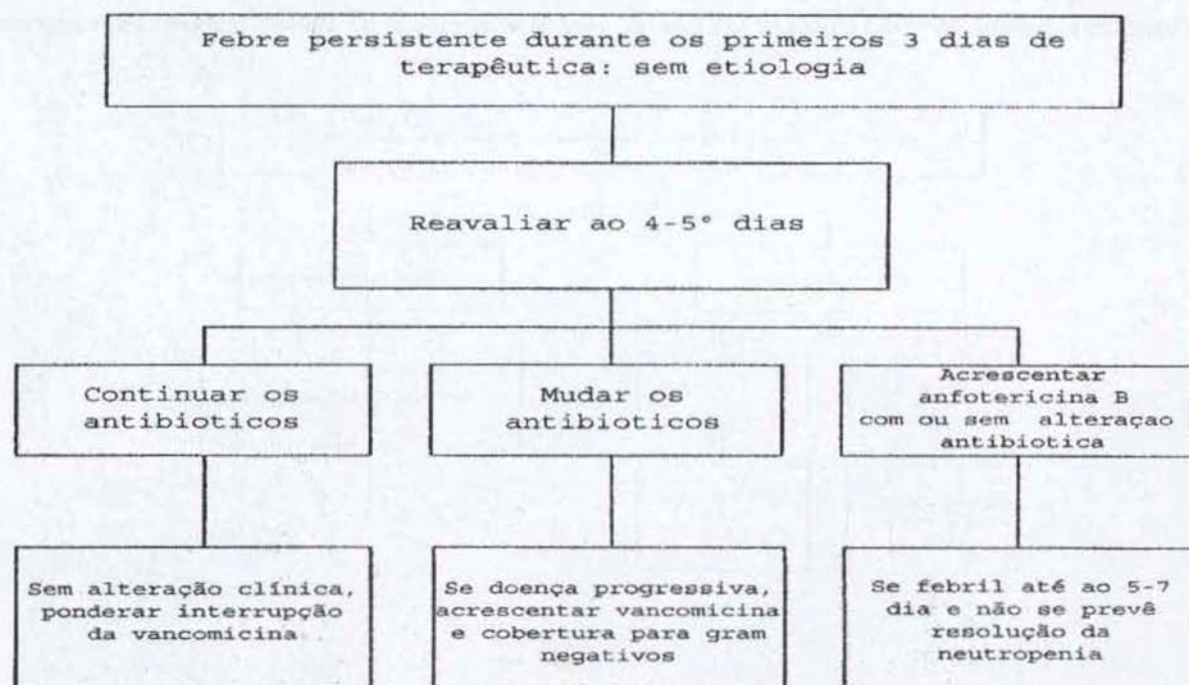


Fig. 3 - Tratamento dos doentes com febre persistente após 3 dias de terapêutica antibiótica e sem etiologia definida (adaptado de "1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever", Clin Infect Dis 1997; 25: 551-573)

de neutrófilos é superior a $500/\text{mm}^3$ pode interromper-se a terapêutica antibiótica.

Se o doente apesar de apirético não recuperou da neutropenia alguns autores (38,39) defendem o prolongamento da antibioterapia (o que implica riscos de toxicidade, de resistência aos antimicrobianos e de desenvolvimento de infecções fúngicas (40). Uma atitude aparentemente mais aceitável é a preconizada noutros trabalhos (41) que defendem que se a apirexia se verifica há cinco a sete dias e o doente recuperou clinicamente, não havendo sinais clínicos, laboratoriais e radiológicos de infecção se deve parar a antibioterapia, mantendo o doente sob rigorosa vigilância. Não controversa é a manutenção da terapêutica no indivíduo que apesar de apirético mantém neutropenia grave ($\text{PMN} < 100/\text{mm}^3$), lesões das mucosas ou gastrintestinais e/ou sinais vitais instáveis.

Os doentes que mantêm febre persistente mas apresentam contagem de neutrófilos superior a

$500/\text{mm}^3$, após terapêutica de largo espectro, devem ser reavaliados clínica e laboratorialmente. Devem ponderar-se eventuais infecções fúngicas ou víricas. Nestes doentes pode interromper-se a antibioterapia se não há sinais de infecção e se verifica recuperação da neutropenia há pelo menos quatro a cinco dias (42).

Nos doentes que apesar do uso de antibioterapia mantêm febre e neutropenia ($\text{PMN} < 500/\text{mm}^3$) pode acrescentar-se, empiricamente, anfotericina B. A duração desta terapêutica será determinada pela recuperação da neutropenia e do estado clínico do doente. Mas, se a febre persistir após 15 dias de tratamento podem interromper-se todos os fármacos, desde que não se registem sinais de infecção (43,44) procedendo-se à reavaliação rigorosa da situação clínica. Outros autores preferem não acrescentar a anfotericina B, mas parar a antibioterapia ao fim de alguns dias e monitorizar rigorosamente a evolução clínica (41).

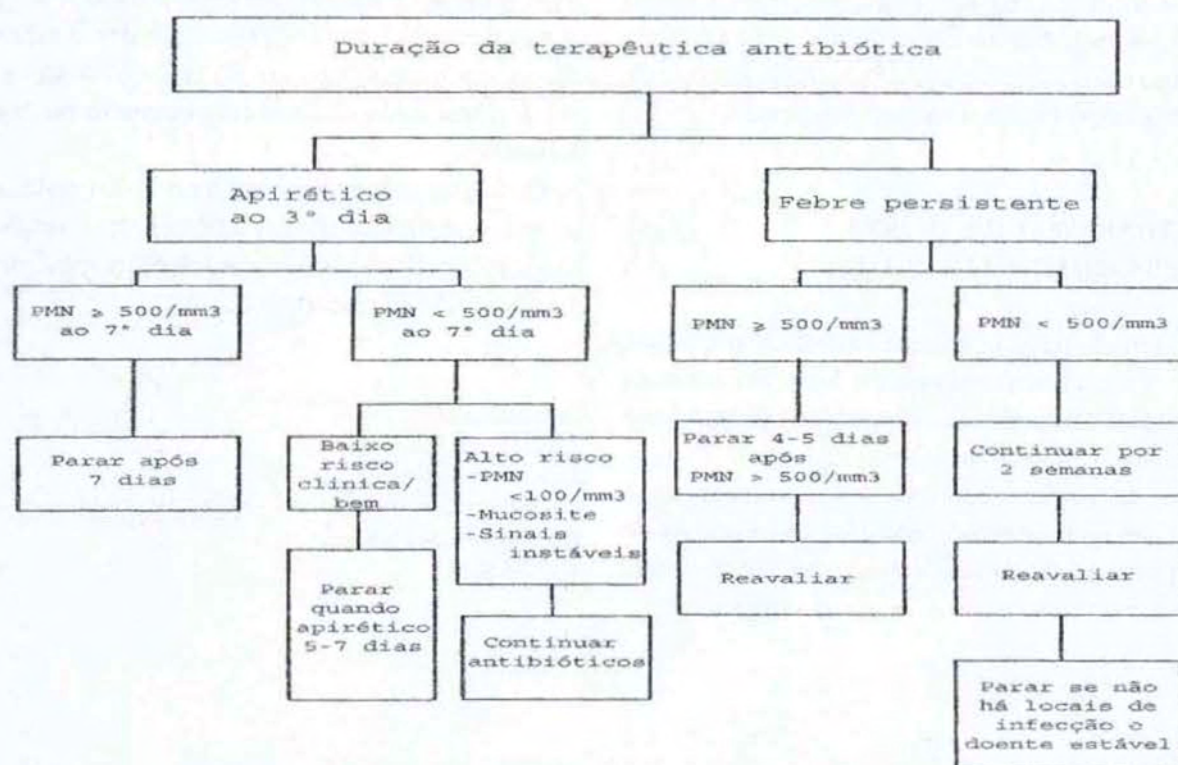


Fig. 4 – Duração da terapêutica antibiótica

(adaptado de "1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever". Clin Infect Dis 1997; 25: 551-573)

USO DE OUTROS FÁRMACOS

Antivíricos

Não há indicação para uso empírico de antivíricos no tratamento da febre em doentes neutropénicos, a não ser que haja evidência de infecção vírica.

Alguns doentes podem apresentar lesões da pele e/ou mucosas causadas pelos vírus *herpes simplex* ou *varicella-zoster*. Mesmo que essas infecções não constituam a causa da febre estes doentes devem ser tratados com aciclovir com o objectivo de curar lesões que podem constituir portas de entrada para agentes microbianos. Raramente, podem ocorrer infecções por vírus citomegálico, podendo ser necessário iniciar terapêutica com ganciclovir ou foscarnet.

Transfusões de granulócitos

Geralmente o seu uso não é aconselhado. Quando não é possível controlar a neutropenia com a antibióte-
rapia ou com factores estimuladores do crescimento de colónias alguns autores aconselham-no (45).

FACTORES ESTIMULADORES DO CRESCIMENTO DE COLÓNIAS

O seu uso também não é recomendado por rotina. Alguns trabalhos mostraram que o seu uso conduziu à redução da duração da neutropenia, do internamento e dos custos (46,47), mas outros não (48,49). A prescrição destes fármacos pode ser importante se se prevê um agravamento da situação clínica e se espera lenta recuperação da neutropenia (pneumonia, infec-

ção fúngica sistémica, disfunção multiorgânica...) e ainda em casos de profunda neutropenia e infecção comprovada que não responde à antibióte-
rapia (10).

PROFILAXIA ANTIBIÓTICA EM DOENTES NEUTROPÉNICOS APIRÉTICOS

Não há consenso quanto à utilização rotineira de antibióticos para profilaxia de infecções bacterianas em doentes neutropénicos. Os melhores candidatos são o TMP-SX e as quinolonas. Vários trabalhos mostraram a eficácia destes agentes na redução das infecções mas não na mortalidade (10). Um estudo provou que doentes que fizeram profilaxia com TMP-SX revelaram prolongamento da neutropenia e insuficiente cobertura de infecções fúngicas (50). Com as quinolonas, apesar da diminuição de infecções por gram-negativos, não se reduziu a taxa de infecção por gram positivos e fungos. Foi demonstrado o surgimento de resistências com a utilização destes fármacos em quimioprofilaxia (51-54) pelo que o seu uso não é aconselhado excepto em circunstâncias bem definidas.

Devido também ao desenvolvimento de resistências não é recomendada a profilaxia de infecções fúngicas com fluconazole ou de infecções relacionadas com catéteres com vancomicina.

Correspondência:
Rui Sarmento e Castro
Serviço de Doenças Infecciosas
Hospital de Joaquim Urbano
Rua Câmara Pestana, 348
4300-096 Porto

BIBLIOGRAFIA

1. PIZZO PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-899.
2. FREIFELD AG, WALSH TJ, PIZZO PA. Infections in the cancer patient. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia; Lippincott-Raven 1997; 2659-2704.
3. WEINBERGER M, ELATTAR I, MARSHALL D et al. Patterns of infection in patients with aplastic anemia and the emergence of *Aspergillus* as a major cause of death. *Medicine Baltimore* 1992; 71: 24-43.
4. BODEY GP, BUCKLEY M, SATHE YS et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
5. SCHIMPF SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 5c): 13-20.
6. LUCAS KG, BROWN AE, ARMSTRONG D et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77: 791-798.
7. DALE DC, GUERRY D 4TH, WEWERKA JR et al. Chronic neutropenia. *Medicine Baltimore* 1979; 58: 128-144.
8. MEUNIER F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York; Churchill Livingstone 1995; 2675-2686.
9. ARMITAGE JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1023-1030.
10. HUGHES WT, ARMSTRONG D, BODEY GP et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573.
11. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1692-1698.
12. FLYNN PM, VAN HOOSER B, GIGLIOTTI F. Atypical mycobacterial infections of Hickman catheter exit sites. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 510-513.
13. ALLEN U, SMITH CR, PROBER CG. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *Am J Dis Child* 1986; 140: 459-461.
14. CONLY JM, RAMOTAR K, CHUBB H et al. Hypo-prothrombinemia in febrile, neutropenic patients with cancer: association with antimicrobial suppression of intestinal microflora. *J Infect Dis* 1984; 150: 202-212.
15. FAINSTEIN V, BODEY GP, McCREDIE KB et al. Coagulation abnormalities induced by B-lactam antibiotics in cancer patients. *J Infect Dis* 1983; 148: 745-750.
16. BOCHUD P-Y, CALANDRA T, FRANCIOLI P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97: 256-264.
17. PRESS OW, RAMSEY PG, LARSON EB et al. Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine Baltimore* 1984; 63: 189-200.
18. BENEZRA D, KIEHN TE, GOLD JWM et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med* 1988; 85: 495-498.
19. RAAD II, VARTIVARIAN S, KHAN A et al. Catheter-related infections caused by the *Mycobacterium fortuitum* complex: 15 cases and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1120-1125.
20. BLUMBERG EA, REBOLI AC. Failure of systemic empirical treatment with amphotericin B to prevent candidemia in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 462-466.
21. WINSTON DJ, HO WG, BRUCKNER DA et al. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: a randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Intern Med* 1991; 115: 849-859.
22. LEYLAND MJ, BAYSTON KF, COHEN J et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 843-854.
23. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada - Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163: 951-958.
24. RAMPHAL R, KRAMER BS, RAND KH et al. Early results of a comparative trial of ceftazidime versus cephalothin, carbenicillin and gentamicin in the treatment of febrile granulocytopenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 Suppl A: 81-88.

25. PIZZO PA, HATHORN JW, HIEMENZ J et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 552-558.
26. SANDERS JW, POWE NR, MOORE RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a metaanalysis. *J Infect Dis* 1991; 164: 907-916.
27. JOHNSON PRE, LIU YIN JA, TOOTH JA. High dose intravenous ciprofloxacin in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (suppl F): 101-107.
28. JOHNSON PRE, LIU YIN JA, TOOTH JA. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 203-214.
29. OBLON D, RAMPHAL R. A randomized trial of cefepime vs ceftazidime as initial therapy for patients with prolonged fever and neutropenia after intensive chemotherapy [abstract]. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Association for Cancer Research* 1993; 34: A 1362.
30. KIEFT H, HOEPELMAN AIM, ROZENBERG-ARSKA M et al. Cefepime compared with ceftazidime as initial therapy for serious bacterial infections and sepsis syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 415-421.
31. COMETTA A, CALANDRA T, GAYA H et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1108-1115.
32. MENICHETTI F, MARTINO P, BUCANEVE G et al. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. *GIMEMA Infection Program. Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2041-2046.
33. FREIFELD A, MARCHIGIANI D, WALSH T et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-311.
34. KERN WV, COMETTA A, DE BOCK R et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-318.
35. KLASTERSKY J, VAMECQ G, CAPPEL R et al. Effects of the combination of gentamicin and carbenicillin on the bactericidal activity of serum. *J Infect Dis* 1972; 125: 183-186.
36. SEPKOWITZ KA, BROWN AE, ARMSTRONG D. Empirical therapy for febrile, neutropenic patients: persistence of susceptibility of gram-negative bacilli to aminoglycoside antibiotics [letter]. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 810-811.
37. PIZZO PA, LADISCH S, ROBICHAUD K. Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients. *Cancer* 1980; 45: 206-207.
38. PIZZO PA, ROBICHAUD KJ, GILL FA et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67: 194-200.
39. HUGHES WT, PATTERSON G. Post-sepsis prophylaxis in cancer patients. *Cancer* 1984; 53: 137-141.
40. CRANE L, KOMSKIAN S, SAUBER A et al. Antibiotic therapy in febrile neutropenic patients; what is the optimum duration of therapy? [abstract no 18]. In: *Program and abstracts of the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Los Angeles)*. Washington, DC: American Society for Microbiology 1988.
41. JOSHI JH, SCHIMPF SC, TENNEY JH et al. Can antibacterial therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients? *Am J Med* 1984; 76: 450-457.
42. TALBOT GH, PROVENCHER M, CASSILETH PA. Persistent fever after recovery from granulocytopenia in acute leukemia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 129-135.
43. BARTLEY DL, HUGHES WT, PARVEY LS et al. Computed tomography of hepatic and splenic fungal abscesses in leukemic children. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1: 317-321.
44. FLYNN PM, SHENEP JL, CRAWFORD R et al. Use of abdominal computed tomography for identifying disseminated fungal infection in pediatric cancer patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 964-970.
45. BHATIA S, MCCULLOUGH J, PERRY EH et al. Granulocyte transfusions: efficacy in treating fungal infections in neutropenic patients following bone marrow transplantation. *Transfusion* 1994; 34: 226-232.
46. RIHKONEN P, SAARINEN UM, MAKIPERNAA A et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 197-202.
47. ANAÏSSIE EJ, VARTIVARIAN S, BODEY GP et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*Escherichia coli*-derived) in cancer patients with fever and neutropenia. *Am J Med* 1996; 100: 17-23.
48. PON DF, LIM SW, LOOK RM et al. Lack of clinically significant fall of white blood cell count (WBC) after early cessation of hematopoietic growth factors for chemotherapy induced neutropenia [abstract no A705]. *Proceedings of the Annual Meeting of the Society of Clinical Oncology* 1995; 14.
49. VELLENGA E, UYL-DE GROOT CA, DE WIT R et al.

- Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 619-627.
50. HUGHES WT, RIVERA GK, SEBELL MJ et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1627-1632.
 51. CARRATALÁ J, FERNÁNDEZ-SEVILLA A, TUBAU F et al. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 557-560.
 52. SOMOLINOS N, ARRANZ R, DEL REY MC et al. Superinfections by *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in immunocompromised patients [letter]. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 730-731.
 53. KERN WV, ANDRIOFE, OCHTINGER M et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 681-687.
 54. COMETTA A, CALANDRA T, BILLE J et al. *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia [letter]. *N Engl J Med* 1994; 330: 1240-1241.

Cessação tabágica*

ISABEL MELO**

RESUMO

As preocupantes perspectivas epidemiológicas do tabagismo levaram a OMS a publicar em 1999 a Declaração sobre o Tratamento da Dependência do Tabaco, que reconhece a eficácia do tratamento de cessação tabágica e recomenda a sua implementação como medida prioritária de saúde pública.

A terapêutica de substituição da nicotina, apoiada em bases científicas, é hoje um dado adquirido do ponto de vista da eficácia e da eficiência.

Referem-se as *Guidelines* para a Cessação Tabágica do *National Health Service* inglês, de Dezembro de 1998, baseadas na evidência científica, e cujo objectivo é integrar as intervenções de cessação tabágica nos cuidados clínicos de rotina.

Rebatem-se algumas "ideias feitas" adversas   terapêutica de substituição da nicotina.

Abordam-se os benefícios das novas formas de apresentação de nicotina (*spray* nasal e inalador) e de

outras terapêuticas farmacológicas não-nicotina (*bupropion*) para a dependência tabágica.

ABSTRACT

The frightening epidemiological perspectives of smoking led the World Health Organization to issue a Statement on Treatment for Tobacco Dependence, which acknowledges the effectiveness of treatment for smoking cessation and recommends its implementation as a first priority in public health measures.

The nicotine replacement therapy is nowadays scientifically based, both as to its effectiveness and as to its cost-effectiveness.

The Smoking Cessation Guidelines by the British National Health Service, of December 1998, are referred, with their scientific research evidence-based recommendations whose aim is to integrate the interventions of smoking cessation in the routine medical care.

Some common false beliefs against nicotine replacement therapy are refuted.

The benefits of new presentation forms of nicotine

* Interven  o no painel "O Ano Pneumol gico em Revis o".
Congresso de Pneumologia, Ofir, 9 a 11 de Novembro de 1999

** Assistente Graduada de Pneumologia do C.H. Gaia